



⑭ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 29 970 A 1**

⑲ Aktenzeichen: P 43 29 970.9  
⑳ Anmeldetag: 4. 9. 93  
㉑ Offenlegungstag: 6. 10. 94

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**C 07 D 487/04**  
C 07 D 257/04  
C 07 D 233/61  
A 61 K 31/645  
// (C 07 D 487/04,  
241:00,235:00)

DE 43 29 970 A 1

③③ Innere Priorität: ③② ③④ ③①

31.03.93 DE 43 10 521.1

⑦① Anmelder:

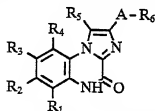
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦② Erfinder:

Treiber, Hans-Jörg, Dr., 66782 Brühl, DE; Behl,  
Berthold, Dr., 67117 Limburgerhof, DE; Hofmann,  
Hans Peter, Dr., 67117 Limburgerhof, DE

⑤④ Neue Imidazolo-chinoxalinone, ihre Herstellung und Verwendung

⑤⑦ Es werden neue Imidazolo-chinoxalinone der Formel I



worin A und R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

DE 43 29 970 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

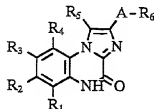
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazolo-chinoxalinone, Verfahren zu deren Herstellung, sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Krankheiten.

In den DE-OS 30 04 750 und DE-OS 30 04 751 werden eine Reihe von Imidazolo-chinoxalinonen Substanzen beschrieben, die antiangrierische Wirkungen besitzen. Ferner sind substituierte Imidazolochinoxalinone als Phosphodiesterasehemmer bzw. Herz-Kreislaufbeeinflussende Mittel in US 5 166 344 (= EP 400 883) beansprucht.

Auf dem ZNS-Sektor sind in US 5 163 196 (= EP 518 530) verschiedene Heterocyclen, darunter auch einige Imidazolo-chinoxalinone genannt, die eine Wirkung als Antagonisten der excitatorisch wirkenden Aminosäuren (EAA-Antagonisten) entfalten. Ferner sind in der US 5 182 386 Imidazolo-chinoxaline beschrieben, die Antagonisten oder inverse Agonisten des GABA-Rezeptors darstellen und zur Bekämpfung von Angstzuständen, Schlafstörungen, Krampfstörungen sowie zur Verbesserung des Gedächtnisses dienen können.

Es wurde nun gefunden, daß neue Imidazol[1,2-a]chinoxalinone der Formel I,



worin

A eine gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1–5 C-Atomen oder eine Bindung ist, R<sub>6</sub> eine Aldehydgruppe oder eine Carboxylgruppe, die in Form ihres Salzes mit einem physiologisch verträglichen Amin- oder Metallkation vorliegen kann, den Rest COOR<sub>7</sub>, wobei R<sub>7</sub> einen C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkylrest, eine Cycloalkylgruppe mit 3–8 C-Atomen im Ring, einen Benzylrest, einen der Reste –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–OR<sub>8</sub>, in denen n für die Zahl 2–4 und R<sub>8</sub> für eine C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkylgruppe stehen, eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylcarboxyl-, Nitrilo-, Tetrazolyl-, Carbonylamino-, Tetrazol-, eine Aldoxim-, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxyaloxim-, oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe darstellt, bedeutet und

R<sub>1</sub>–R<sub>4</sub> die gleich oder verschieden sind und Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Nitro-, Amino-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkanoylamino, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkoxy-, Mono- oder Dialkylamino-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylthio-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Di-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkylaminosulfonyl oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppen bedeuten, R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl substituierte Phenylgruppe bedeutet,

wobei jedoch nicht gleichzeitig

A eine Bindung

R<sub>6</sub> eine Carboxyl-, Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, Aldehyd-, Tetrazolyl-, Carbonsäureamid oder 5-Aminotetrazolylgruppe,

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> Wasserstoffatome und

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> identisch und Chlor- oder Bromatome in der 7- und 8-Stellung sein können.

Neue, hochwirksame Antagonisten der sogenannten excitatorisch wirksamen Aminosäuren (EAA-Antagonisten) darstellen. Sie sind daher besonders zur Therapie von neurologischen Störungen geeignet.

Bevorzugte Verbindungen sind solche, die im Benzolring als Substituenten R<sub>2</sub>–R<sub>4</sub> eine oder zwei elektronenziehende Substituenten, wie Halogenatome, Nitro-, Sulfonamido-, Trifluormethyl oder Trifluormethoxygruppen tragen.

Im Imidazolring ist die bevorzugte Substitution in R<sub>5</sub> durch eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe gegeben, wogegen R<sub>6</sub> vorzugsweise eine direkt mit dem Ring oder mit einer Ethylkette verknüpfte (A = Bindung) Carbonsäure- oder Carbonestergruppe darstellt.

Die Carbonsäuren können in üblicher Weise in ihre Metallsalze oder mit Ammoniak oder geeigneten organischen Stickstoffbasen in physiologisch verträgliche Ammoniumsalze überführt werden.

Als besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen zu nennen:

a. 4,5-Dihydro-7-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

b. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

c. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

d. 4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

e. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

f. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-isopropyl-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

g. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

h. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

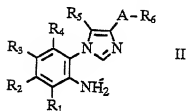
i. 4,5-Dihydro-isopropyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

j. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäure

k. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester  
 l. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 m. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 n. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 o. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester  
 p. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 q. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester  
 r. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 s. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester  
 t. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 u. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 v. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester  
 w. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 x. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 y. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann in an sich bekannter Weise nach verschiedenen Methoden durchgeführt werden.

Analog dem in EP 400 583 beschriebenen Verfahren kann man ein Imidazol der Formel II



worin R<sub>1</sub>—R<sub>3</sub> und A die angegebene Bedeutung haben und R<sub>6</sub> eine Nitril-, Carbonsäureester-, Aldehyd-, oder Alkanoylgruppe bedeutet, mit einem doppelt aktivierten Kohlensäurederivat, wie Phosgen, Diphenylcarbonat oder vorzugsweise Carbonyldiimidazol, in einem inerten, aprotischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur von 150 bis 200°C umsetzen.

Geeignete Lösungsmittel sind Tetralin, Dekalin, 1,2-Dichlorbenzol oder 1,3-Dimethylethylen- oder -propylenharnstoff.

Hierbei erhält man Verbindungen der Formel I in der R<sub>6</sub> eine Nitril-, Aldehyd-, Carbonester- oder Alkanoylgruppe bedeutet.

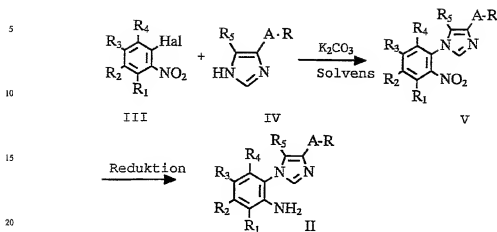
Bevorzugte Verbindungen sind dabei solche, in denen R<sub>1</sub>—R<sub>4</sub> und A die oben bereits genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>6</sub> den Rest einer Carbonestergruppe darstellt.

Verbindungen der Formel I, in welcher R<sub>6</sub> eine Estergruppe bedeutet, können einer sauren oder alkalischen Hydrolyse unterworfen werden, wobei man Verbindungen der Formel I erhält in der R<sub>6</sub> eine Carbonsäure darstellt.

Die Hydrolyse erfolgt vorzugsweise unter alkalischen Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxids oder von Natriumhydrogencarbonat in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem niederen Alkohol, Tetrahydrofuran oder Mischungen derselben. Die so erhaltenen organischen Säuren werden gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Amin- oder Metallsalz überführt. Darunter versteht man insbesondere Salze der Alkalimetalle, wie Natrium und Kalium, der Erdalkalimetalle, wie Calcium, sonstiger Metalle, wie Aluminium, sowie Salze von organischen Basen, wie Morphin, Piperidin, Mono-, Di- und Triethanolamin oder Tris-(hydroxymethyl)aminomethan.

Die Ausgangsverbindungen für das Verfahren Ia können gemäß folgendem Syntheschema erhalten werden:

## Schema I



Es ist bekannt, daß sich ortho-halogen-substituierte Nitrobenzole mit am Stickstoffatom N nicht substituierten Imidazolen in geeigneten Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 und 140°C und unter Basenzusatz, z. B. Kaliumcarbonat, umsetzen lassen.

Es ist weiter bekannt, daß die Substitution des Halogenatoms durch 4- und 4,5-disubstituierte Imidazole so erfolgt, daß der nucleophile Angriff an dem am wenigsten sterisch gehinderten N-Atom des Imidazols erfolgt, so daß in diesem Falle einheitliche Produkte entstehen.

Die Reduktion der Nitroverbindungen kann in an sich bekannter Weise beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Palladium oder Nickelkatalysatoren oder auch mit Zinn-II-chlorid erfolgen.

o-Halogen-nitrobenzole der Formel III sind käuflich erhältlich oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, worin R<sub>6</sub> eine Hydroxyalkyl-, Aldehyd-, Oxim- oder Oximethergruppe bedeutet, werden durch die nachfolgend beschriebenen Operationen hergestellt. Diese bestehen darin, daß man Verbindungen der Formel I, in denen R<sub>6</sub> eine Carbonsäureestergruppe bedeutet, reduziert, so daß Verbindungen der Formel I erhalten werden, in welcher R<sub>6</sub> eine Hydroxyalkylgruppe darstellt.

Diese Reduktion kann mit Hilfe eines komplexen Metallhydrids, wie beispielsweise Lithiumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ether oder Tetrahydrofuran durchgeführt werden. Die Reduktion wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, besonders beim Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

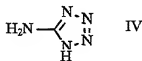
Falls erwünscht, können diese Hydroxyalkylverbindungen durch Oxidation mit Hilfe eines Oxidationsmittels wie Chromoxid oder Magandioxid, in Aldehyde der Formel I (R<sub>6</sub> = Aldehydgruppe) überführt werden.

Oxime und Oximether können aus den Aldehyden der Formel I durch Umsetzung mit Hydroxylamin und Hydroxylamin-O-Alkylethern erhalten werden.

Verbindungen der Formel I in welcher R<sub>6</sub> eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder eine Carbonylaminotetrazolgruppe bedeutet, werden dadurch erhalten, daß man eine Säure oder deren aktivierte Form der Formel I, wobei R<sub>6</sub> einen Carbonsäurerest darstellt, mit Ammoniak, substituierten Aminen oder 5-Amino-tetrazol umsetzt.

Für diese Umsetzung wird entweder das Säurechlorid eingesetzt oder die Umsetzung wird in Gegenwart von Carbonyldiimidazol bewirkt. Bevorzugt wird hierbei in Dimethylformamid gearbeitet.

Verbindungen der Formel I mit einem Carbonylaminotetrazolrest für R<sub>6</sub> (R<sub>6</sub> = CO—NH—CHN<sub>4</sub>) können nach bekannten Methoden durch Kondensation der zugrundeliegenden Carbonsäure mit 5-Aminotetrazol der Formel IV



erhalten werden. Die Reaktion wird in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Methylchlorid, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, bevorzugt in Anwesenheit eines aus der Peptidchemie bekannten Kondensationsreagenzes, wie N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, bei Temperaturen von 20°C bis 120°C durchgeführt.

Falls in den Ausgangsverbindungen die Substituenten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> noch nicht vorhanden sind, können diese auch nachträglich eingeführt werden. Das kann durch eine elektrophile aromatische Substitution einer erhaltenen Verbindung der Formel I, in der R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> Wasserstoffatome bedeuten, nach an sich bekannten Methoden

geschehen, wie sie beispielsweise in Houben-Weyl Bd. X/1, S. 471 ff, Bd. IX, S. 572 ff, und Bd. V/3, S. 873, beschrieben sind.

Ein Verfahren zur Herstellung von Nitroverbindungen der Formel I worin  $R_1$ ,  $R_4$ – $R_6$  und A die oben genannte Bedeutung haben und  $R_2$  oder  $R_3$  Wasserstoffatome, Nitro- oder Alkylgruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  eine Nitrogruppe sein muß, ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, in welcher  $R_1$ ,  $R_4$ – $R_6$  und A die oben genannte Bedeutung haben und  $R_2$  oder  $R_3$  Wasserstoffatome oder Alkylgruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  ein Wasserstoffatom sein muß, mit Salpetersäure oder Schwefelsäure-Kaliumnitrat bei tiefer Temperatur nitrirt. Als vorteilhaft hat sich dabei das Arbeiten mit konzentrierter Salpetersäure bei 0°C ergeben.

Die Synthese von Verbindungen der Formel I worin  $R_1$ – $R_6$  und A die oben genannte Bedeutung haben und  $R_6$  einen Tetrazolylrest bedeutet, erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie sie beispielsweise in Synth. 1973, 80 beschrieben sind, durch Umsetzung der Nitrile mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einem ihrer Salze, beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkalialziden, gegebenenfalls in Anwesenheit von Lewisiasen wie Aluminium- und Zinnchlorid oder von Ammoniumchlorid. Bevorzugt ist die Kombination von Natriumazid mit Ammoniumchlorid. Im allgemeinen wird die Reaktion in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels wie Benzol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur- und 150°C durchgeführt. Die Tetrazolylverbindungen sind stark sauer und können in üblicher Weise in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Amin- oder Metallkationen überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen I eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe für die Humanmedizin und können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen und neurotoxischer Störungen des zentralen Nervensystems sowie zur Herstellung von Spasmolytika, Antiepileptika, Anxiolytika und Antidepressiva verwendet werden.

Die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen I wurde an isoliertem Membranmaterial von Rattengroßhirnen untersucht. Hierzu wurde das Membranmaterial in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen mit den radioaktiv markierten Substanzen  $^3\text{H}$ -2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure ( $^3\text{H}$ -AMPA) und  $^3\text{H}$ -2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure ( $^3\text{H}$ -AMPA) und  $^3\text{H}$ -5,7-Dichlorkynurensäure behandelt, wobei sich diese an spezifische Rezeptoren (AMPA- bzw. NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-aspartat)) binden. Anschließend wurde durch Scintillationszählung die Radioaktivität der behandelten Membranen gemessen. Über die gebundene Radioaktivität ließen sich die Mengen an gebundener  $^3\text{H}$ -AMPA und  $^3\text{H}$ -5,7-Dichlorkynurensäure bzw. jeweils die verdrängten Mengen dieser radioaktiv markierten Substanzen bestimmen. Die sich daraus ergebende Dissoziationskonstante  $K_i$  ( $I$  = Inhibitor), welche ein Maß für die Verdrängungswirkung des erfindungsgemäßen Wirkstoffs ist, wurde durch iterative nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Statistical Analysis System (SAS) an einem IBM-Rechner, ähnlich dem Programm "Ligand" von P.J. Munson oder D. Rodbard (Analytical Biochem. 107, 220 (1980), Ligand: Versatile Computerized Approach for Characterization of Ligand Binding Systems) ermittelt.

Folgende In-Vitro-Untersuchungen wurden durchgeführt:

#### 1. Bindung von $^3\text{H}$ -2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxanol-propionsäure ( $^3\text{H}$ -AMPA)

Für die Präparation des Membrananteils wurden frisch entnommene Rattengroßhirne zusammen mit dem ca. 15fachen Volumen einer Pufferlösung A aus 30 mM  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Tris-(hydroxymethyl)-methylamin-Hydrochlorid (TRIS-HCl) und 0,5 mM Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) – pH 7,4 – mittels eines Ultra-TURRAX-Rührers homogenisiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurde das im Bodensatz enthaltene proteinhaltige Membranmaterial dreimal durch Suspensieren in der Pufferlösung A und anschließendes, jeweils 20 min Zentrifugieren bei 48 000 g gewaschen. Danach wurde das Membranmaterial in einem 15fachen Volumen der Pufferlösung A suspendiert und 30 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde das Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren und Suspensieren gewaschen und bis zur Verwendung bei –70°C eingefroren.

Für den Bindungstest wurde das bei 37°C aufgetaute Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren bei 48 000 g (20 min) und anschließendes Suspensieren in einer Pufferlösung B aus 50 mM TRIS-HCl, 0,1 M Kaliumthiocyanat und 2,5 mM Calciumchlorid – pH 7,1 – gewaschen. Anschließend wurden 0,25 mg Membranmaterial, 0,1  $\mu\text{Ci}$   $^3\text{H}$ -AMPA (60 Ci/mmol) sowie Verbindung I in 1 ml Pufferlösung B gelöst und 60 min auf Eis inkubiert. Die inkubierte Lösung wurde über einen CF/B-Filter (Firma Whatman), der zuvor mindestens 2 h mit einer 0,5%igen wässrigen Lösung von Polyethylenimin behandelt worden war, filtriert. Anschließend wurde das Filtrat mit 5 ml kalter Pufferlösung B gewaschen, um gebundene und freie  $^3\text{H}$ -AMPA voneinander zu trennen. Nach Messung der Radioaktivität der gebundenen  $^3\text{H}$ -AMPA im Membranmaterial durch Scintillationszählung wurde durch Auswertung der Verdrängungskurven mittels Regressionsanalyse der  $K_i$ -Wert bestimmt.

#### 2. Bindung von $^3\text{H}$ -5,7-Dichlorkynurensäure

Für die Präparation des Membranmaterials wurden frisch entnommene Rattengroßhirne zusammen mit dem 10fachen Volumen einer Pufferlösung A' aus 50 mM TRIS-HCl und 10 mM EDTA – pH 7,4 – homogenisiert. Die Suspension wurde 20 min bei 48 000 g zentrifugiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurde das im Bodensatz enthaltene Membranmaterial zweimal durch Suspensieren in der Pufferlösung A' und anschließendes jeweils 20minütiges Zentrifugieren und Suspensieren gewaschen. Nach erneutem Suspensieren der Membrane in der Pufferlösung A' und Einfrieren in flüssigem Stickstoff wurde die Suspension wieder bei 37°C aufgetaut und nach einem weiteren Waschvorgang 15 min bei 37°C inkubiert.

Anschließend wurde das Proteinmaterial viermal durch Zentrifugieren und Suspensieren gewaschen und bis zur Verwendung bei –70°C eingefroren.

Für den Bindungstest wurde das bei 37°C aufgetaute Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren bei 48 000 g (20 min) und anschließendes Suspendieren in einer Pufferlösung B' aus 50 mM TRIS-HCl - pH 7,4 - gewaschen. Anschließend wurden 0,15 mg Membranmaterial, 0,3 µCi <sup>3</sup>H-5,7-Dichlorlorkynurensäure (16 Ci/mmol) sowie Verbindung I in 1 ml Pufferlösung B' gelöst und 30 min auf Eis inkubiert. Die inkubierte Lösung wurde 2 min bei 150 000 g zentrifugiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurden die Bodensätze zweimal mit je 1,5 ml kalter Pufferlösung B' suspendiert. Nach Messung der Radioaktivität der an die Membranen gebundenen <sup>3</sup>H-5,7-Dichlorlorkynurensäure im Bodensatz ergab sich der K<sub>i</sub>-Wert durch Auswertung der Verdrängungskurven mittels der Regressionsanalyse.

Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, z. B. durch Vermischen des Wirkstoffes mit den anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, wie peroral, parenteral, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung I. Für die lokale äußere Anwendung, z. B. in Puder und Salben, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,02 bis 0,5 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg Wirkstoff gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden. Die Tagesdosis liegt in der Regel bei 0,1 bis 20 mg pro kg Körpergewicht bei oraler Gabe bzw. 0,01 bis 10 mg pro kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polycarbonsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolstearat, ethoxylierte Fettsäuren, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich z. B. Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Bleichmittel enthalten sein.

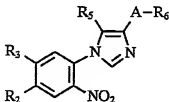
Neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendeten Stoffe müssen toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich sein.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

#### Beschreibung der Versuche

#### A. Herstellung der Ausgangsprodukte

##### a. 1-(2-Nitrophenyl)-imidazole



##### 1)-(2-Nitro-4-trifluormethylphenyl)-5-carbethoxy-4-methyl-imidazol

Eine Mischung von 10,45 g (0,05 Mol) 2-Fluor-4-trifluormethylnitrobenzol, 7,7 g (0,05 Mol) 4-(5)-Carbethoxy-5-(4)-methylimidazol und 13,8 g Kaliumcarbonat wurden in 100 ml Acetonitril 4 h unter Rühren zum Sieden erhitzt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 1000 ml Wasser versetzt, mit 250 ml Methylchlorid extrahiert und die Methylchloridphase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand durch Anreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht. Die Substanz ist für die nachfolgenden Umsetzungen genügend rein.

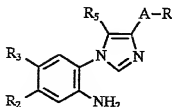
Ausbeute: 11,4 g (66% d. Th.)

Fp: 142-144°C

Durch Variation des Nitrobenzolderivates, des Imidazols, des Lösungsmittels, der Temperatur und der Reaktionszeit wurden die nachfolgenden Verbindungen erhalten.

Nr.	R <sub>2</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	A	R <sub>6</sub>	Fp. °C
2)	H	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	94-96
3)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	110
4)	H	F	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	122-124
5)	H	H	H	CH <sub>2</sub>	COOEt	Öl
6)	Cl	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	112-115
7)	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	118-119
8)	Cl	H	H	-	COCH <sub>3</sub>	151
9)	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	142-144
10)	H	i-BuO	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	65
11)	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	152
12)	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	COOMe	110-113
13)	COOEt	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	119
14)	CF <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	COOEt	Öl
15)	CF <sub>3</sub>	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	COOMe	142-144
16)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	128-132
17)	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	COOMe	168-172
18)	Cl	Cl	H	-	COOMe	160-163
19)	CF <sub>3</sub>	H	H	-	COOMe	146-150
20)	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	128-131
21)	CF <sub>3</sub>	Cl	H	-	COOMe	99-103
22)	F	Br	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	140-145
23)	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	133-134
24)	Br	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	125-130
25)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	COOEt	128-129
26)	CF <sub>3</sub>	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -	COOEt	122-123
27)	CF <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH=CH-	COOEt	164-165
28)	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	COOEt	208-209
29)	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	COOMe	168-173
30)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> H	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	248-250
31)	CF <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	COOEt	138-141
32)	CF <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	98-101
33)	CH <sub>3</sub> CONH	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	129-134
34)	i-Bu	H	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	Öl
35)	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	COOEt	185-190
36)	Cl	(6-Cl)	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	143-144
37)	F	Br	CH <sub>3</sub>	-	COOEt	133-134

b. 1-(2-Aminophenyl)-imidazole



## 1) 1-(2-Amino-4-trifluormethylphenyl)-5-carbethoxy-4-methyl-imidazol

11,6 g (0,034 Mol) 1-(2-nitro-4-trifluormethylphenyl)-5-carbethoxy-4-methylimidazol (vgl. Aa) wurden mit 2 g Palladium-Kohle-Katalysator (10% Pd) in 100 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Atmosphärendruck hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde die vom Katalysator befreite Lösung im Vakuum eingedampft und der verbleibende Rückstand mit etwas Ether zur Kristallisation gebracht.  
Ausbeute: 9,8 g (93% d. Th.)  
Fp.: 189–190°C

In analoger Weise wurden die nachstehend aufgeführten Verbindungen erhalten, wobei für chlorhaltige Verbindungen Raney-Nickel als Katalysator verwendet wurde.

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A	R <sub>5</sub>	Fp., °C
15	2)	H	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	139
	3)	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	123
	4)	H	F	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	188
	5)	H	H	H	CH <sub>2</sub>	COOEt	Öl
20	6)	Cl	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	165
	7)	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	202–205
	8)	Cl	H	H	—	COCH <sub>3</sub>	210
25	9)	H	i-BuO	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	Öl
	10)	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	224
	11)	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	COOEt	141–143
	12)	COOEt	H	CH <sub>3</sub>	—	COOCH <sub>3</sub>	158–160
30	13)	CF <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	COOEt	98–103
	14)	CF <sub>3</sub>	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	COOEt	196–198
	15)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	154–158
35	16)	Cl	Cl	H	—	COOMe	197–200
	17)	CF <sub>3</sub>	H	H	—	COOMe	209–212
	18)	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	114–117
	19)	CF <sub>3</sub>	Cl	H	—	COOMe	237–241
40	20)	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	COOMe	99–103
	21)	F	Br	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	172–174
	22)	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	204–206
45	23)	Br	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	190–195
	24)	t-Bu	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	143–144
	25)	Cl	(6-Cl)	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	189–190
	26)	i-Bu	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	143–145
50	27)	CH <sub>3</sub> CONH	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	100–103
	28)	CF <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	157–160
	29)	CF <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	COOEt	273–275
	30)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> H	H	CH <sub>3</sub>	—	COOEt	248–250
55	31)	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	COOEt	163–164
	32)	CF <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	COOEt	128–129
	33)	CF <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	COOEt	114–116
60	34)	CF <sub>3</sub>	Cl	H	—CH <sub>2</sub> —	COOEt	151–152
	35)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	COOEt	112–113

## B. Herstellung der Endprodukte

Umsetzung von 1-(2-Aminophenyl)-imidazolen mit Carbonyldiimidazol

## Beispiele 1



## 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

3,5 g (0,143 Mol) 1-(2-Aminophenyl)-4-carbethoxy-5-methylimidazol (0,154 Mol) Carbonyldiimidazol wurden unter Rühren in 50 ml 1,2-Dichlorbenzol 1,5 h zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde der Festkörper abgesaugt, mit Aceton gewaschen und das Produkt aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 3,0 g (77% d.Th.)

$C_{14}H_{13}N_3O_3$ , MG 271, Fp.: > 300°C.

Analog wurden erhalten:

2,4,5-Dihydro-1,8-dimethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{16}H_{15}N_3O_3$ , MG 285, Fp. 255–257°C.

3,4,5-Dihydro-8-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{14}H_{12}F_2N_3O_3$ , MG 289, Fp. 255–257°C.

4,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$ , MG 339, Fp. 270–271°C.

5,4,5-Dihydro-8-isobutoxy-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{18}H_{21}N_3O_4$ , MG 343, Fp. 190–195°C.

6,4,5-Dihydro-7-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{14}H_{12}ClN_3O_3$ , MG 305, Fp. 277–279°C.

7,4,5-Dihydro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäureethylester

$C_{14}H_{13}N_3O_3$ , MG 271, Fp. 265–270°C.

8,4,5-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester

$C_{14}H_{13}N_3O_3$ , MG 271, Fp. 264–266°C.

9,4,5-Dihydro-2-acetyl-7-chlor-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin

$C_{12}H_8ClN_3O_2$ , MG 261, Fp. > 320°C.

10,4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2,7-dicarbonsäure-diethylester

$C_{17}H_{19}N_3O_5$ , MG 343, Fp. 295–300°C.

11,4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_3$ , MG 373, Fp. 310–315°C.

12,4,5-Dihydro-1-isopropyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$ , MG 367, Fp. 215–220°C.

13,4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäuremethylester

$C_{13}H_{13}N_3O_3$ , MG 283 Fp. > 300°C.

14,4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_3$ , MG 340, Fp. 285°C (Z).

15,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäureethylester

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_3$ , MG 365, Fp. > 280°C.

16,4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_3$ , MG 373, Fp. 304–308°C.

17,4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{14}H_{12}N_4O_3$ , MG 316, Fp. > 300°C.

18,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$ , MG 353, Fp. 203–206°C.

19,4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester

$C_{13}H_7ClF_3N_3O_3$ , MG 345, Fp. 270–280°C.

20,4,5-Dihydro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester

$C_{13}H_8F_3N_3O_3$ , MG 311, Fp. 281–283°C.

21,4,5-Dihydro-8-brom-7-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{14}H_{11}BrFN_3O_3$ , MG 368, Fp. 298–300°C.

22,4,5-Dihydro-7-isobutyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{18}H_{21}N_3O_3$ , MG 327, Fp. 270–273°C.

23,4,5-Dihydro-7-acetamido-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{16}H_{16}N_4O_4$ , MG 328, Fp. > 300°C.

24,4,5-Dihydro-7-brom-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{14}H_{11}BrN_3O_3$ , MG 350, Fp. > 300°C.

25,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethoxy-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$ , MG 355, Fp. > 300°C.

26,4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{20}H_{14}F_3N_3O_3$ , MG 401, Fp. 292–295°C.

27,4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester

$C_{17}H_{13}ClF_3N_3O_3$ , MG 402, Fp. 233–235°C.

28,4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester

$C_{16}H_{16}ClN_3O_3$ , MG 334, Fp. 291–293°C.

29,4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäureethylester

$C_{13}H_{11}ClF_3N_3O_3$ , MG 373, Fp. > 300°C.

30,4,5-Dihydro-7-dimethylamino sulfonyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

$C_{16}H_{18}N_4O_3S$ , MG 378, Fp. > 300°C.

31. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester  
 $C_{16}H_{16}N_4O_5$ , MG 344, Fp. 250—255°C.  
 32. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester  
 $C_{22}H_{18}F_3N_3O_3$ , MG 429, Fp. 192—193°C.  
 5 33. 4,5-Dihydro-1,7,8-trimethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester  
 $C_{16}H_{17}N_3O_3$ , MG 299, Fp. > 300°C.  
 34. 4,5-Dihydro-7-t-butyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester  
 $C_{18}H_{21}N_3O_3$ , MG 327, Fp. 184—185°C.  
 35. 4,5-Dihydro-7,9-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester  
 10  $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_3$ , MG 340, Fp. 261—267°C.

## Hydrolyse von Imidazolochinoxalin-carbonestern

## Beispiel 36

## 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

- 29 g (0,107 Mol) des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Esters wurden mit 500 ml 2-N-Natronlauge und 300 ml  
 Ethanol 1,5 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und das  
 20 Produkt abgesaugt. Es wurde aus DMF umkristallisiert.  
 Ausbeute: 23 g (88% d. Th.)  
 $C_{12}H_9N_3O_3$ , MG 243, Fp.: > 300°C.  
 Auf analoge Weise wurden erhalten:

- 25 37. 4,5-Dihydro-1,8-dimethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{13}H_{11}N_3O_3$ , MG 257, Fp. > 300°C.  
 38. 4,5-Dihydro-8-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_8FN_3O_3$ , MG 261, Fp. > 300°C.  
 39. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 30  $C_{13}H_8F_3N_3O_3$ , MG 311, Fp. > 300°C.  
 40. 4,5-Dihydro-8-isobutoxy-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{16}H_{17}N_3O_4$ , MG 315, Fp. 270—275°C.  
 41. 4,5-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{11}H_{11}N_3O_3$ , MG 257, Fp. 335—340°C.  
 35 42. 4,5-Dihydro-7-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_8ClN_3O_3$ , MG 277, Fp. > 320°C.  
 43. 4,5-Dihydro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäure  
 $C_{12}H_9N_3O_3$ , MG 243, Fp. 320—325°C.  
 44. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 40  $C_{13}H_7ClF_3N_3O_3$ , MG 345, Fp. > 300°C.  
 45. 4,5-Dihydro-1-isopropyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$ , MG 339, Fp. 245—250°C.  
 46. 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäure  
 $C_{14}H_{11}N_3O_3$ , MG 269, Fp. > 300°C.  
 47. 4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_7Cl_2N_3O_3$ , MG 312, Fp. > 300°C.  
 48. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-acrylsäure  
 $C_{15}H_{10}F_3N_3O_3$ , MG 337, Fp. > 320°C.  
 49. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 50  $C_{14}H_9ClF_3N_3O_3$ , MG 359, Fp. > 300°C.  
 50. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_8N_4O_5$ , MG 288, Fp. > 300°C.  
 51. 4,5-Dihydro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_6F_3N_3O_3$ , MG 297, Fp. > 300°C.  
 52. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 $C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$ , MG 339, Fp. > 300°C.  
 53. 4,5-Dihydro-1,7,8-trimethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{14}H_{13}N_3O_3$ , MG 271, Fp. > 300°C.  
 54. 4,5-Dihydro-7-brom-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 60  $C_{12}H_8BrN_3O_3$ , MG 322, Fp. > 300°C.  
 55. 4,5-Dihydro-8-brom-7-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_7BrFN_3O_3$ , MG 340, Fp. > 300°C.  
 56. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_5ClF_3N_3O_3$ , MG 331, Fp. > 300°C.  
 57. 4,5-Dihydro-7-t-butyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{16}H_{17}N_3O_3$ , MG 299, Fp. > 300°C.  
 58. 4,5-Dihydro-7,9-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{12}H_7Cl_2N_3O_3$ , MG 312, Fp. > 300°C.

59. 4,5-Dihydro-7-isobutyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{16}H_{17}N_3O_3$ , MG 299, Fp. 256—259°C.
60. 4,5-Dihydro-7-acetamido-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{14}H_{17}N_4O_4$ , MG 300, Fp. > 350°C.
61. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethoxy-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{13}H_8F_3N_3O_3$ , MG 327, Fp. > 300°C.
62. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{18}H_{10}F_3N_3O_3$ , MG 373, Fp. > 300°C.
63. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{13}H_7F_3N_4O_5$ , MG 356, Fp. > 300°C.
64. 4,5-Dihydro-7-(dimethylaminosulfonyl)-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
 $C_{14}H_{14}N_4O_5S$ , MG 350, > 300°C.
65. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 $C_{15}H_{11}F_3N_4O_5$ , MG 384, Fp. > 300°C.
66. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 $C_{14}H_{12}N_4O_5$ , MG 316, Fp. > 300°C.
67. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 $C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_3$ , MG 373, Fp. > 300°C.
68. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 $C_{20}CH_{14}F_3N_3O_3$ , MG 401, Fp. 275-279°C.
69. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäure  
 $C_{13}H_7ClF_3N_3O_3$ , MG 345, Fp. > 300°C.
70. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 $C_{14}H_{11}ClN_4O_5$ , MG 351, Fp. > 300°C.
71. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure  
 $C_{14}H_{12}ClN_3O_3$ , MG 306, Fp. > 300°C.

## Reduktion von Estern

## Beispiel 72

## 4,5-Dihydro-2-hydroxymethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin

37 g (0,11 Mol) des nach Beispiel 4 erhaltenen 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxoimidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylesters wurden mit 365 g Lithiumborhydrid in 500 g trockenem Tetrahydrofuran 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend weitere 5 h zum Sieden erhitzt.

Nach Zugabe von 100 ml 2-N-Salzsäure zu der erkalteten Reaktionsmischung (Gasentwicklung!) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, 300 ml Wasser zugefügt und das Produkt abgesaugt. Es wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausbeute: 26 g (78% d. Th.)

$C_{13}H_{10}F_3N_3O_2$ , MG 297, Fp. > 300°C.

In analoger Weise wurden erhalten:

73. 4,5-Dihydro-1,7-dimethyl-2-hydroxymethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin

$C_{13}H_{12}N_3O_2$ , MG 243, Fp. > 300°C.

74. 4,5-Dihydro-2-hydroxymethyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin

$C_{12}H_{11}N_3O_2$ , MG 229, Fp. 231-233°C.

75. 4,5-Dihydro-7-chlor-2-hydroxymethyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin

$C_{12}H_9ClN_3O_2$ , MG 263, Fp. > 300°C.

## Oxidation von Hydroxyalkylverbindungen zu Aldehyden

## Beispiel 76

## 4,5-Dihydro-1-methyl-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbaldehyd

20,0 g (0,067 Mol) des nach Beispiel 72 erhaltenen 4,5-Dihydro-2-hydroxymethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalins wurden mit 58 g aktiviertem Mangandioxid (0,67 Mol) in 500 ml Dimethylformamid 2 h bei 100°C gerührt.

Die heiß gefilterte Lösung wurde anschließend im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Ether angerührt und abgesaugt.

Man erhielt: 17 g (85% d. Th.)

$C_{13}H_8F_3N_3O_2$ , MG 215, Fp. > 300°C.

Analog wurde erhalten:

77. 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-3-carbaldehyd

$C_{12}H_9N_3O_2$ , MG 227, Fp. > 300°C.

## Herstellung von Oximen und Oximethern

## Beispiel 78

## 4,5-Dihydro-2-hydro-iminomethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxoimidazol[1,2-a]chinoxalin

- 1,0 g (0,0037 Mol) des nach Beispiel 76 erhaltenen 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluor-methyl-4-oxo-imidazo-  
lo[1,2-a]chinoxalin-2-carbaldehyds wurden zusammen mit 0,47 g (0,0067 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid, 0,6 g  
Natriumacetat, 10 ml Wasser und 12,5 ml Ethanol 5 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde  
der Niederschlag abgesaugt und mit Ethanol, Wasser und wenig Aceton gewaschen.  
Man erhielt 0,5 g (48% d. Th.)  
 $C_{13}H_9F_3N_4O_2$ , MG 310, Fp. 320—322°C.  
In analoger Weise wurden hergestellt:

79. 4,5-Dihydro-2-hydroximinomethyl-1-methyl-4-hoxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin  
 $C_{12}H_{10}N_4O_2$ , MG 242, Fp. 315—320°C.  
In prinzipiell ähnlicher Weise, unter Verwendung von Hydroxylamin-O-methyl oder -O-ethyl-ether-Hydrochlo-  
rid und den entsprechenden Aldehyden wurden hergestellt:  
80. 4,5-Dihydro-2-methoximinomethyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin  
 $C_{13}H_{12}N_4O_2$ , MG 256, Fp. > 320°C.  
81. 4,5-Dihydro-2-methoximinomethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin  
 $C_{14}H_{11}F_3N_4O_2$ , MG 324, Fp. 299—303°C.  
82. 4,5-Dihydro-2-ethoximinomethyl-1-methyl-imidazol[1,2-a]chinoxalin  
 $C_{14}H_{14}N_4O_2$ , MG 270, Fp. 315—316°C.  
83. 4,5-Dihydro-2-ethoximinomethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin  
 $C_{15}H_{13}F_3N_4O_2$ , MG 338, Fp. 292—295°C.

## Herstellung von Nitrilen

## Beispiel 84

## 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäurenitril

- 1,5 g (0,005 Mol) des in Beispiel 78 beschriebenen Oxims wurden mit 20 ml Acetanhydrid 5 h zum Sieden unter  
Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz auf Soda-Lösung gegeben, abgesaugt und das Rohprodukt mit  
Methylenchlorid und Methanol umgelöst.  
Man erhielt 0,7 g (50% d. Th.)  
 $C_{13}H_7F_3N_3O$ , MG 278, Fp. > 300°C.

## Herstellung von Tetrazol-Verbindungen

## Beispiel 85

## 4,5-Dihydro-1-methyl-2-(5-tetrazolyl)-7-trifluormethyl-4-oxoimidazol[1,2-a]chinoxalin

- 1,15 g (0,004 Mol) des beschriebenen Nitrils wurden mit 0,45 g Natriumazid (0,007 Mol) und 0,4 g Ammonium-  
chlorid in 50 ml Dimethylformamid 16 h zum Sieden unter Rückfluß erhitzt.  
Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser versetzt, abgesaugt, der Rückstand mit Aceton gewaschen und  
wiederum abgesaugt.  
Man erhielt 0,5 g (37% d. Th.)  
 $C_{13}H_9F_3N_7O$ , MG 335, Fp. > 300°C.

## Beispiel 86

## 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-(5-tetrazolyl)amid

- 20 g (0,006 Mol) der nach Beispiel 41 erhaltenen Säure wurde mit 3,9 g (0,024 Mol) Carbonyldiimidazol in  
30 ml Dimethylformamid 2 h bei 80°C vorbehandelt; anschließend wurde eine Lösung von 0,6 g (0,006 Mol)  
wasserfreiem 5-Aminotetrazol in 10 ml Dimethylformamid zugegeben und weitere 5 h unter Rühren auf 80°C  
erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde abgesaugt, das Filtrat auf Eis gegeben, angesäuert, der Niederschlag abge-  
saugt und das so erhaltene Produkt aus Dimethylformamid mit 2% Wasser umkristallisiert.  
Ausbeute 0,8 g (ca. 30% d. Th.)  
 $C_{14}H_9F_3N_8O_2$ , MG 378, Fp. > 300°C.

## Herstellung von Nitroverbindungen

## Beispiel 87

## 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

2,5 g (0,01 Mol) der nach Beispiel 39 gewonnen 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure wurden im Verlauf von 15 min portionsweise zu 25 ml Salpetersäure der Dichte 1,50 bei 0° – 5°C unter Rühren zugegeben und anschließend noch 1 h nachgeführt. Anschließend wurde der Ansatz auf Eis gegeben und das ausfallende Produkt mit Wasser und Aceton gewaschen.  
Ausbeute: 2,3 g (82% d. Th.)  
 $C_{12}H_8N_4O_5$ , MG 288, Fp. > 320°C.

## Beispiel 88

## 88. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

5 g (0,015 Mol) 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxoimidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester, hergestellt nach Beispiel 4, wurden in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,8 g Kaliumnitrat portionsweise versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde noch 2 h auf 60°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz auf Eis gegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt, das anschließend noch mit Methylenchlorid gewaschen wurde.  
Ausbeute 4,1 g (73% d. Th.)  
 $C_{15}H_{11}F_3N_4O_5$ , MG 384 Fp. 284 – 286°C.

## Beispiel 89

In ähnlicher Weise wurde durch Nitrierung von 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester (hergestellt gemäß Beispiel 18) 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester erhalten.  
 $C_{16}H_{13}F_3N_4O_5$ , MG 398, Fp. 246 – 250°C  
und aus  
4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester (erhalten gemäß Beispiel 28)  
90. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester erhalten:  
 $C_{16}H_{13}ClN_4O_5$ , MG 379, Fp. 172 – 174°C.

## Reduktion/Hydrierung von Nitroverbindungen

## Beispiel 91

## 4,5-Dihydro-8-amino-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

1,7 g 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure (hergestellt nach Beispiel 88) (0,055 Mol) wurden in Eisessig/Methanol als Lösungsmittel gelöst und unter Verwendung von 1,5 Pd – C-Katalysator (10% Pd) bei Raumtemperatur und 25°C hydriert.  
Nach dem üblichen Aufarbeiten wurden 11,2 g (68% d. Th.) Amino-Verbindung erhalten.  
 $C_{12}H_{10}N_4O_3$ , MG 295, Fp. > 340°C.

## Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen

## Beispiel A

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:  
40 mg 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
120 mg Maisstärke  
13,5 mg Gelatine  
45 mg Milchezucker  
2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)  
6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister)

## Beispiel B

In üblicher Weise werden Dragees folgender Zusammensetzung hergestellt:  
20 mg 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure  
60 mg Kernmasse  
60 mg Verzuckerungsmasse

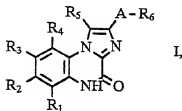
Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchezucker und 1 Teil Luviskol® VA 64 (Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischcopolymerisat 60 : 40, vgl. Pharm. Ind. 1962, 586). Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

## Beispiel C

10 g 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure werden in 5000 ml Wasser unter Zusatz von NaCl gelöst und mit 0,1 N NaOH auf pH 6,0 eingestellt, so daß eine blutisotonische Lösung entsteht. Jeweils 5 ml dieser Lösung werden in Ampullen gefüllt und sterilisiert.

## Patentsprüche

## 1. Imidazolo[1,2-a]chinoxalinone der Formel I,



worin

R eine gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1–5 C-Atomen oder eine Bindung ist,

R<sub>6</sub> eine Aldehydgruppe oder eine Carboxylgruppe, die in Form ihres Salzes mit einem physiologisch verträglichen Amin- oder Metallkation vorliegen kann, den Rest COOR<sub>7</sub>, wobei R<sub>7</sub> einen C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkylrest, einen Cycloalkylrest mit 3–8 C-Atomen im Ring, einen Benzylrest, einen der Reste –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>–OR<sub>8</sub>, in denen n für die Zahl 2–4 und R<sub>8</sub> für eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkylgruppe stehen, eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl-, Nitrilo-, Tetrazolyl-, Carbonylamino-tetrazol-, eine Aldoxim-, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxy-aldoxim-, oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe darstellt, bedeutet und

R<sub>1</sub>–R<sub>4</sub> die gleich oder verschieden sind und Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Nitro-, Amino-, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxy-, Mono- oder Dialkylamino-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylthio-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Di-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-alkylamino-sulfonyl- oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylgruppen bedeuten.

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Trifluormethyl- oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl substituierte Phenylgruppe bedeutet,

wobei jedoch nicht gleichzeitig

A eine Bindung,

R<sub>6</sub> eine Carboxyl-, Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, Aldehyd-, Tetrazolyl-, Carbonsäureamid- oder 5-Aminotetrazolylgruppe,

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> Wasserstoffatome und

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> identisch und Chlor- oder Bromatome in der 7- und 8-Stellung sein können.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sub>2</sub> ein Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, oder Nitrogruppe bedeutet; R<sub>3</sub> ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Nitrogruppe ist, R<sub>4</sub> ein Wasserstoff- oder Chloratom darstellt; R<sub>5</sub> eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe ist; A eine Bindung, eine Vinyl- oder Ethylengruppe darstellt und R<sub>6</sub> eine Carbonsäure- oder Estergruppe bedeutet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

a. 4,5-Dihydro-1-7-chlor-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

b. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

c. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

d. 4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

e. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

f. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-isopropyl-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

g. 4,3-Dihydro-1-8-chlor-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester

h. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

i. 4,5-Dihydro-1-isopropyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

j. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäure

k. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-methylester

l. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

m. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure

n. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

o. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester

p. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

q. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester

r. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

s. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure-methylester

t. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure	
u. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure	
v. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäurect-	
hylester	
w. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure	5
x. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure	
y. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäurect-	
hylester	
4. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel I oder deren therapeutisch verträgliche Salze.	10
	15
	20
	25
	30
	35
	40
	45
	50
	55
	60
	65

- Leerseite -